FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

5

Année 1906 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 25 octobre 1906, à 1 heure

PAR

Henri GEORGES

De la Faculté de Médecine de Paris
Ancien externe des hôpitaux de Paris
Médaille de Bronze de l'Assistance Publique

DE

L'INOSURIE

(ÉTUDE CHIMIQUE ET CLINIQUE)

Président : M. POUCHET, *professeur.*

Juges : MM. BERGER, *professeur.*
DESGREZ et MORESTIN, *agrégés.*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS
LIBRAIRIE DES FACULTÉS
A. MICHALON
26, Rue Monsieur-le-Prince, 26

1906

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie	P. POIRIER
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL. BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	Mathias DUVAL
Opérations et appareils	SEGOND
Pharmacologie et matière medicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DEJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. DIEULAFOY. DEBOVE. LANDOUZY.
Maladies des enfants	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	LE DENTU. TERRIER. BERGER. RECLUS.
Clinique opthalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	BUDIN. PINARD.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.

AUVRAY	DUPRE	LEGUEU	RICHAUD
BALTHAZARD	DUVAL	LEPAGE	RIEFFEL (chef des trav. anat.)
BRANCA	FAURE	MACAIGNE	
BEZANÇON	GOSSET	MAILLARD	TEISSIER
BRINDEAU	GOUGET	MARION	THIROLOIX
BROCA (André)	GUIART	MAUCLAIRE	VAQUEZ
CARNOT	JEANSELME	MERY	WALLICH
CLAUDE	LABBE	MORESTIN	
CUNEO	LANGLOIS	POTOCKI	
DEMELIN	LAUNOIS	PROUST	
DESGREZ	LEGRY	RENON	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

Je dédie cette thèse.

Faible témoignage de ma reconnaissance.

A MES MAITRES

DANS LES HOPITAUX DE PARIS

M. le Docteur LAUNOIS, professeur agrégé à la Faculté de Médecine,

Médecin de l'hôpital Tenon, Chevalier de la Légion d'Honneur

M. le Docteur DENY, médecin de la Salpêtrière.

M. le Docteur LAMY, médecin de l'Hôtel-Dieu annexe.

M. le Docteur APERT, médecin des Hôpitaux.

M. le Docteur OMBREDANNE, chirurgien des hôpitaux.

M. le Docteur BEURNIER, chirurgien de l'hôpital Saint-Louis

M. le Docteur BOISSARD, accoucheur de l'hôpital Tenon.

M. le Docteur LESAGE, médecin de l'hôpital Hérold.

M. le Docteur MEILLÈRE, pharmacien de l'hôpital Necker.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR POUCHET

PROFESSEUR DE PHARMACOLOGIE ET MATIÈRE MÉDICALE

A LA FACULTÉ DE PARIS

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

AVANT-PROPOS

Avant de quitter notre vie d'étudiant, il est pour nous un bien agréable devoir : c'est de jeter un coup d'œil en arrière, et d'offrir nos hommages et nos remerciements à ceux qui ont tant contribué à faciliter nos études.

M. le Dr Launois, professeur agrégé à la Faculté de Médecine, médecin de l'hôpital Tenon, a été notre premier maître : nous serions presque tenté de dire notre seul maître, tant il a toujours suivi avec une inaltérable bonté les étapes de notre carrière. Depuis la propedeutique jusqu'aux cliniques, nous avons puisé dans son service, non seulement un enseignement toujours varié et savant, mais aussi de précieuses leçons de sociologie.

Que M. le Dr Lamy veuille bien agréer ici l'assurance de notre respectueuse reconnaissance. Nous n'oublierons jamais le très bienveillant intérêt avec lequel il sut nous accueillir dans son service et la patience avec laquelle il nous initia à l'auscultation.

M. le Dr Apert a été pour nous un guide précieux et savant. Nous nous félicitons d'avoir fait auprès de lui un stage malheureusement trop court.

Nous devons à M. le Dr Ombredanne toutes nos connaissances en petite chirurgie. Que cet excellent maître veuille bien croire que notre séjour à la consultation de chirurgie de l'hôpital Tenon restera parmi les meilleurs souvenirs de notre vie d'étudiant.

Nous devons des remerciements particuliers à M. le Dr Boissard qui nous apprit l'art obstétrical et à M. le Dr Lesage, qui nous enseigna la médecine infantile.

Il est enfin un maître bienveillant, M. le Dr Meillère, à qui nous tenons à rendre ici un hommage particulier, tant pour ses bontés personnelles à notre égard que pour les conseils et les leçons qu'il voulut bien nous inculquer pendant ces dernières et trop courtes années. M. le Dr Meillère, a été l'inspirateur de ce travail ; c'est aussi grâce à lui qu'il a pu être achevé. Notre reconnaissance lui est et lui sera toujours acquise.

Nous avons été touché de l'extrême bienveillance avec laquelle M. le professeur Pouchet a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse inaugurale. Qu'il veuille bien agréer, avec nos très respectueux hommages, l'expression de nos sentiments reconnaissants.

DIVISION DU TRAVAIL

I. — De l'Inosite. *Étude chimique et historique.*

II. — Recherche de l'inosite.

III. — Urologie clinique.

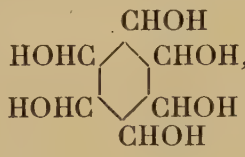
IV. — Physiologie.

V. — Conclusions.

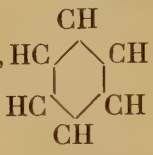
VI. — Bibliographie.

I. — DE L'INOSITE. ETUDE HISTORIQUE ET CHIMIQUE

L'*inosite* (ἴς, ἰνός, muscle), isolée aussi sous le nom de *nucite* (Tanret et Villiers), de *phaséomannite* (Vohl), de *dambose* (Girard), est un alcool polyatomique.

Sa formule développée,  , est celle d'un alcool six fois secondaire.

Cependant, les recherches de Maquenne (53. 54) ont montré qu'elle représentait moins un hydrate de carbone ordinaire qu'un produit d'addition du benzène. En effet, comme nous le verrons, les propriétés physico-bio-chimiques de l'inosite, (en particulier son inactivité vis-à-vis la liqueur de Fehling, et son infermentescibilité) l'éloignent sensiblement des sucres de la série grasse, tandis que la possibilité de fournir des dérivés benzéniques la rapproche des composés cycliques.

Le benzène, d'ailleurs, présente une formule cyclique à chaîne fermée, du même type,  d'où dérive schématiquement l'inosite par addition d'un radical oxhydryle à chaque groupement CH. Cette disposition particulière des groupes alcools secondaires CH OH a fait donner à l'inosite les noms suivants, selon la nomenclature chimique moderne: *cyclohexanehexol* ou enfin *hexaoxyhexahydrobenzène*. Il faut donc considérer ce corps comme un *sucre de la série aromatique*. Nous ne nous étendrons pas sur les raisons qui motivent l'éloignement de l'inosite du groupe des hydrates de carbone auxquels sa formule brute la rattache. Comme il s'agit d'un corps peu étudié des médecins, bien qu'il fasse partie intégrante de l'économie, nous étudierons les propriétés de l'inosite dégagée des corps chimiques voisins.

On sait que les alcools polyatomiques existent sous plusieurs formes isomériques, c'est-à-dire possédant la même formule brute, mais différant entre elles par la disposition variée de groupes caractéristiques (comme les oxhydryles dans le cas particulier). Or, en ce qui concerne l'inosite, dont la formule brute est $C^6\ H^{12}\ O^6$, la théorie permet de prévoir l'existence de quatre isomères stéréo-chimiques

On a pu isoler ces quatre isomères qui sont les inosite gauche, inosite droite, (se distinguant par leur action sur la lumière polarisée) l'inosite racémique et enfin l'inosite inactive, celle qui doit faire l'objet de

notre travail, qui seule existe dans la nature à l'état libre, et dont la synthèse n'a pu encore être effectuée.

C'est en traitant du jus de viande par de la baryte — pour obtenir de la créatine, — que Scherer [3], en 1850, découvrit l'inosite dans les eaux mères barytiques de la réaction. Peu de temps après, le même auteur [16] reconnut qu'elle existait préformée dans les muscles.

Dès cette époque, les recherches se poursuivent activement (Scherer [1*a*, 2]). C'est ainsi que l'inosite est décelée dans le myocarde par Sokoloff [4] ; dans le foie, le poumon, la rate et le rein du bœuf, par Cloetta [7 et 50] ; dans les muscles (des ivrognes), par Valentiner [11] ; dans les muscles du cheval, par Limpricht [5*a*] ; dans le cerveau du bœuf, par Müller [8] ; chez les céphalopodes, par Krukenberg [26] ; et chez les animaux inférieurs, par Beilstein [27], Danilewski [32] ; dans plusieurs tumeurs cérébrales, par Schultzen [14] ; dans le liquide des échinocoques du mouton ; dans les capsules surrénales ; dans le sang du bœuf ; dans les thyroïdes par différents auteurs.

Creite [88] et Cooper Lane [90] ont enfin retrouvé l'inosite dans la « chair » de « différents animaux » sans plus de précision,

Cloetta, dans son mémoire de 1856 [7] *Sur la présence d'inosite, d'acide urique, de taurine et de leucine dans le corps des animaux,* décrit un procédé permettant l'extraction de l'inosite dans les poumons, les reins, le foie et la rate. Son procédé est intéressant par ce fait que,

l'acide urique donnant une réaction capable de jeter le doute, Cloetta prend soin de l'éliminer, opération qui sera nécessaire dans les recherches urologiques.

Avec 25 kilogrammes de poumon de bœuf, Cloetta n'obtint qu'une quantité minime, quoique appréciable, d'inosite ; en revanche, il recueillit avec des reins de bœuf environ 1/1000 du poids des organes traités.

Neukomm [107] a fait une série de recherches analogues, mais sur des cadavres humains. Le cerveau constamment, puis le cœur, plus rarement le foie et le poumon renfermaient de l'inosite. Sur sept reins, cinq en contenaient, et il s'agissait de sujets ayant succombé à la syphilis, au diabète, à l'anémie, au mal de Bright, toutes affections déterminant une dyscrasie générale et modifiant considérablement l'excrétion urinaire. Les recherches furent négatives sur les muscles, la rate et la sueur.

A la même époque, Valentiner [92] ayant trouvé de l'inosite dans les muscles pectoraux d'alcooliques, fit une série d'examens comparatifs qui l'amenèrent à conclure qu'il y a presque constamment une proportion notable d'inosite dans les pectoraux des « potatorum », rarement dans le cœur, et, au contraire, jamais ou en très minime quantité dans d'autres cadavres.

Contrairement à Cloetta et Muller, il n'a trouvé qu'une fois de l'inosite dans le cerveau.

Stædeler [107] décrit un procédé d'extraction dans la chair musculaire.

Cooper Lane [96] affirme avoir obtenu à l'aide d'un autre procédé une abondante cristallisation de l'inosite

avec un cerveau, avec le quart d'un poumon, une rate ou un pancréas de bœuf.

Dans le règne végétal, l'inosite est encore plus répandue.

C'est ainsi que H. Vohl [18 *a* et *b*] isole dans les haricots verts, sous le nom de phaséomannite, une substance qu'il identifie dans la suite avec l'inosite.

Plus tard, en 1864, Marmé [12] l'isole d'une série de végétaux, entre autres, les pois et les lentilles encore verts, les fruits du robinia (pseudo acacia), la tête du choux, la pomme de terre (plantes et germes), les feuilles et tiges de la digitale, le pissenlit, les asperges avant maturité ; enfin, dans deux cryptogames : la clavaria crocea et le lactarius piperatus.

Neubaver [33] l'isole des feuilles de frêne et des jeunes feuilles de vigne puis, avec Canstein [34] de la sève de la vigne au printemps ; Hilger [25] dans le moût du raisin. Dans tous ces derniers végétaux l'inosite est accompagnée d'autres glucoses. Fick et Robert [35] la trouvent dans les pampres et les haricots germés. Tanret et Villiers [36,43] la retrouvent dans les feuilles de noyer [43]. Gintl [97] l'isole des feuilles du frêne et Winterstein l'obtient dans le dédoublement d'un composé phosphoré de la graine de moutarde [52]. Plus récemment M. Meillère a fait des recherches qui l'ont amené à retrouver l'inosite dans les feuilles du fustet, du sorbier, de la vigne vierge, du lierre ; mais les réactions les plus nettes ont été obtenues plus particulièrement avec le pissenlit, avec les fruits à peine formés tels que les petites groseilles, les grosses groseilles,

les cerises, les poires, les prunes, etc., et divers champignons. Les pétales de rose, les fruits du figuier, du palmier sont sensiblement moins riches, ainsi que l'avoine et l'orge germée, les topinambours, les endives, où des indices ont pu à peine être décelés ; enfin les oranges, les dattes, les bananes, fruits très sucrés, n'ont paru renfermer que des traces d'inosite (voir aux conclusions) (Meillère).

Préparation. — On peut préparer l'inosite de plusieurs manières, en partant soit de l'extrait de viande, selon la méthode de Scherer-Cloetta [1,2,7], soit des feuilles de noyer, selon Tanret et Villiers [36,43], soit des haricots verts avant la formation des graines (Meillère).

Nous ne nous attarderons pas à donner ici une description complète des procédés de ces auteurs, nous dirons seulement que la préparation de l'inosite repose sur le principe suivant, qu'a bien établi Marmé [12,13]:

L'inosite en solution ne précipite pas par l'acétate neutre de plomb, mais par le sous-acétate de plomb et surtout par l'acétate de plomb ammoniacal [76].

On prépare donc un extrait aqueux de la substance renfermant de l'inosite ; on élimine par la chaux et l'acétate de plomb la plupart des substances étrangères ; le liquide obtenu par filtration est traité par le sous-acétate de plomb ammoniacal qui précipite l'inosite. L'action consécutive d'un courant d'hydrogène sulfuré libère l'inosite du précipité. Enfin, après filtration, évaporation et addition d'alcool éthéré, l'inosite cristallise.

Le meilleur rendement a été obtenu par Meillère en traitant les haricots verts. La préparation repose

sur le même principe. On peut utiliser, en outre, d'après Maquenne, la remarquable résistance de l'inosite vis-à-vis l'acide azotique étendu, ce dernier servant à décolorer l'eau mère.

De plus, la purification est généralement obtenue par dissolution dans l'acide acétique concentré; on peut encore purifier par dissolution et recristallisation dans l'alcool méthylique.

Bædeker [45] a employé une méthode analogue pour préparer l'inosite en partant des sérosités des tissus.

M. Meillère [108] a imaginé, en vue d'une réaction analytique et au besoin quantitative, un procédé d'isolement de l'inosite urinaire, procédé qu'il a décrit dans les termes suivants :

Isolement de l'inosite urinaire.

« Vingt-cinq centimètres cubes d'urine *acidulés* par un dixième (en volume) d'acide acétique cristallisable sont précipités par les réactifs suivants : nitrate de baryte saturé, nitrate de plomb au cinquième, en léger excès, soit 2 cmc. 5 environ, et enfin nitrate d'argent au dixième (3 à 8 centimètres cubes). Ce dernier réactif doit être employé *le dernier*, en quantité légèrement inférieure à celle qui assurerait la précipitation complète des chlorures. Le précipité cailleboté de chlorure d'argent, produit en dernier lieu, clarifie les liqueurs. Toutes ces précipitations se font à *froid*, dans le tube même d'une centrifugeuse. Le précipité mixte est sédimenté par une centrifugation aussi intensive que possible :

le tassement complet du dépôt permettant de négliger la quantité de liquide qui imprègne ce dernier et de supprimer le lavage, au moins dans les recherches qualitatives.

« Le liquide décanté est additionné d'ammoniaque jusqu'à trouble persistant, puis alcalinisé franchement par douze gouttes d'ammoniaque. On verse ensuite dans la liqueur 2 cmc. 5 de sous-acétate de plomb, en faisant les affusions goutte à goutte et en agitant le liquide. Une nouvelle centrifugation permet de recueillir un deuxième précipité qui renferme toute l'inosite. On rejette le liquide ; on délaie le précipité dans 25 centimètres cubes d'eau additionnés de deux gouttes de carbonate d'ammoniaque, puis on centrifuge pour obtenir par sédimentation le précipité lavé. Ce précipité, délayé dans 25 centimètres cubes d'eau, est décomposé par l'hydrogène sulfuré ; la liqueur recueillie avec les précautions habituelles est évaporée à 2 centimètres cubes environ, puis versée dans un tube à centrifuger. On rince la capsule avec 20 centimètres cubes d'alcool à 96-98° (de préférence l'alcool méthylique) pour entraîner tout le produit dans le tube, puis on ajoute 15 centimètres cubes d'éther et on abandonne au repos. Lorsque la précipitation n'augmente plus, on centrifuge pour faire adhérer le dépôt et l'on rejette le liquide surnageant ; on reprend par 2 ou 3 centimètres cubes d'eau ; on centrifuge pour séparer l'acide urique ; on décante enfin le liquide aqueux dans une capsule de porcelaine où se fera la réaction de l'inosite. La technique indiquée permet d'obtenir l'inosite à l'état cris-

tallisé si l'on a soin d'effectuer lentement la précipitation grâce à l'un des procédés utilisés en pareil cas. Mais ceci n'est utile que pour les essais définitifs. Pour les recherches cliniques, la précipitation brutale suffit amplement. On peut même supprimer dans bien des cas la défécation préalable par les nitrates de plomb, de baryte et d'argent, et précipiter directement par le sous-acéate de plomb (employé cette fois à la dose de 5 centimètres cubes), l'urine alcanisée par quinze gouttes d'ammoniaque. On peut ainsi obtenir une indication précise en moins d'une heure (grâce à une substitution de la centrifugation, à la filtration), quitte à consacrer ensuite tout le temps voulu à l'isolement plus parfait de l'inosite décelée par cet essai simplifié. L'essai définitif pourra d'ailleurs être exécuté sur une quantité d'urine plus considérable (50, 100, 250 centimètres cubes). Nous avons à peine besoin d'ajouter qu'il convient de séparer au préalable l'albumine par coagulation et le sucre par fermentation quand on opère sur une urine albumineuse ou sucrée. »

(Meillère).

Isolement de l'inosite sanguine.

Il est possible de déceler la présence d'inosite dans le sang : pour cela il faut éliminer les albumines par chauffage en présence d'acide acétique et filtrer ; on précipite à nouveau par l'acétate et le sous-acétate de plomb, le précipité fourni par le sous-acétate de plomb est lavé à l'eau distillée, délayé, traité par l'hydrogène

sulfuré : on filtre. Enfin, après évaporation du liquide jusqu'à consistance sirupeuse, on traite par l'alcool comme précédemment.

Propriétés physiques.

Quels que soient l'origine et le mode de préparation de l'inosite, il s'agit dans ces cas d'inosite inactive, douée des propriétés que nous allons rapidement énumérer.

α). — *Cristaux.* — Ce sont des cristaux clinorrhombiques aplatis, de 7 à 9 millimètres de long, souvent moins longs ; comme nous l'avons pu constater dans certaines recherches, l'ensemble de ces cristaux affecte fréquemment une disposition en forme de chou-fleur.

Funke, dans son atlas (V, 3), en a reproduit de remarquables types.

Ces cristaux contiennent deux molécules d'eau et s'effleurissent peu à peu à l'air sec en perdant leur eau de cristallisation.

L'inosite anhydre peut cristalliser dans l'eau chaude au-dessus de 50° ou dans l'acide acétique cristallisable.

Les caractéristiques de ces cristaux sont les suivantes :

Faces observées p, m, g^1, a^1, b^1, $b^{1/3}$, $h^{1/4}$.

Angles $mm = 89°$; $m'g^1$, $a^1 = 135°30'$; $pm = 105°$; $a'p = 109°57'$; $a'm = 121°34'$.

Rapports des axes $a : b : c$: 1,0950 : 1 : 1,5500.

En chauffant les cristaux à 100°, l'inosite perd son

eau de cristallisation et devient anhydre. Une calcination prudente sublime sans altération une partie de l'inosite, qui brunit à 195°, fond aux environs de 218°-224° et bout dans le vide à 320° (Maquenne).

Chauffée brusquement, elle peut brûler et répand alors une odeur de pain grillé.

β). — *Solubilité.* A 10°5, l'eau en dissout 1/16 de son poids, à 12° 1/10, à 24° 1/6. Soluble légèrement dans l'alcool faible, l'acide acétique bouillant (où elle cristallise anhydre), l'inosite est insoluble dans l'alcool fort, l'éther, le chloroforme.

γ). — *Propriétés physiques générales.* — La densité de l'inosite est de 1.752 à l'état anhydre et de 1,52 à l'état hydraté.

La structure moléculaire est symétrique (voy. formule) comme permet de le prévoir son inactivité absolue sur le plan de polarisation, inactivité qui persiste après l'action des différents ferments.

Sa chaleur de combustion moléculaire est égale à 666 cal. 5 (Maquenne) ou 662 calories selon Stohmann (62); sa chaleur de formation est de 313,3, et sa chaleur de dissolution — 3 cal. 38.

La cryoscopie donne des résultats en rapport avec le poids moléculaire basé sur la formule $C^6H^{12}O^6$.

Propriétés biochimiques.

L'étude biologique proprement dite reste encore à faire en pratique; nous exposerons ici quelques recher-

ches faites en collaboration de M. le Dr Meillère, recherches que nous nous proposons de continuer.

Nos expériences avaient pour but de préciser comment se comporte l'inosite en présence des ferments bactériens.

Pour cela, nous avons préparé un bouillon selon la formule suivante :

Inosite	0 gr. 20
Peptone	1 gr.
Phosphate d'ammoniaque . . .	0 gr. 10
Bouillon	200 gr.

le tout réparti en vingt tubes de 10 centimètres cubes, contenant par conséquent 1 centigramme d'inosite chacun.

La culture des moisissures banales ne nous a pas donné de résultats très nets; il semble cependant qu'il s'est dessiné un élément de différenciation entre quelques-unes des variétés de pénicillium.

La culture des levures proprement dites (comme les saccharomyces), a confirmé ce qui avait déjà été reconnu, à savoir l'infermentescibilité de l'inosite. La culture de plusieurs variétés du bacille lactique a donné une attaque rapide de l'inosite qui a disparu en vingt-quatre heures, surtout avec le gros bacille bulgare.

C'est là un fait remarquable, car les recherches de l'inosite dans la vie animale ont toujours permis de retrouver l'acide lactique près de l'inosite.

Enfin, un des plus intéressants résultats a été obtenu

par l'examen comparatif de la conduite de variétés franchement caractérisées de bacille coli, d'une part, et de bacille d'Éberth, d'autre part.

Contrairement à ce que l'on observe avec les procédés habituels de différenciation entre ces deux bacilles, *c'est le bacille d'Éberth qui possède une propriété positive*, car il détruit l'inosite en quarante-huit heures, alors que le bacille coli, tout en cultivant bien, attaque lentement l'inosite dont la réaction est encore très nette dans le bouillon après six semaines de culture.

Il y a certainement là un intéressant élément de diagnostic que nous nous proposons de mettre au point.

Propriétés chimiques. — Comparée aux glucoses, desquels la rapproche sa formule $C^6H^{12}O^6$, l'inosite en diffère cependant par certains caractères très nets, tels que sa résistance relative aux bases et aux acides et son inactivité vis-à-vis la liqueur de Fehling; enfin elle ne se colore pas en jaune avec les alcalis.

Elle est incapable de subir la fermentation alcoolique, mais, au contact de la craie et du fromage, elle subit une décomposition qui provoque, à ses dépens, la formation d'acide lactique ordinaire selon Vohl (22 *b*), d'acide éthylenolactique, ou paralactique selon Hilger (25).

Nous verrons, d'ailleurs, plus loin, que l'acide lactique paraît être un des éléments constants de la transformation organique de l'inosite, car sa présence a toujours été signalée en même temps que celle de l'inosite dans les tissus.

Les oxydants agissent sur l'inosite selon leur qua-

lité particulière : KOH fondante la transforme en acide oxalique ; le permanganate de potasse la détruit complètement.

Chauffée avec l'acide oxalique, l'inosite scinde ce dernier en acides formique et acétique.

Nous avons enfin réservé deux phénomènes d'oxydation caractéristiques : le premier a servi à Maquenne pour démontrer que l'inosite appartient à la série aromatique, le second n'est autre que la réaction de Scherer [16].

Maquenne, en effet [53,54], en traitant l'inosite par l'acide iodhydrique à 170°, a obtenu du benzène, du phénol et du triiodophénol symétrique, ce dernier précipitant cristallisé par addition de KOH.

Si, comme l'a fait Scherer [16], après évaporation à feu doux de l'inosite avec un peu d'acide azotique étendu, on ajoute de l'ammoniaque et du chlorure de calcium et qu'on évapore à nouveau, il reste une masse rougeâtre due à l'existence du rhodizonate de chaux néoformé, et dont Maquenne a pu isoler la tetroxyquinone, la perquinone ou triquinolybenzène, tous corps de la série aromatique.

C'est aussi la formation de cette masse rougeâtre qui servira à caractériser la présence de l'inosite au cours des recherches qualitatives.

II. — RECHERCHE DE L'INOSITE

1) Généralités.

Les dernières réactions que nous avons signalées, nous amènent tout naturellement aux procédés qui permettent de déceler la présence de l'inosite.

Nous savons déjà qu'elle ne possède pas les propriétés des sucres: elle ne réduit pas la liqueur de Fehling, n'a pas de pouvoir rotatoire, n'est pas fermentescible, n'est pas sensible au réactif de Pettenkoffer, ni au perchlorure de fer.

C'est presque uniquement la formation de dérivés aromatiques colorés qui permettra de caractériser l'inosite.

Réaction de Scherer. — Scherer (1, *b*), le premier, a indiqué cette réaction que nous avons brièvement indiquée et que nous allons préciser.

Nous supposerons avoir à caractériser l'inosite en solution simple, c'est-à-dire en dehors de tout liquide organique capable, comme nous le verrons pour l'inosurie, de masquer le résultat.

On évapore à siccité la solution aqueuse d'inosite en présence d'acide azotique ; le résidu sec est mis au contact de quelques gouttes d'ammoniaque et de chlorure de calcium ; on évapore à nouveau à siccité, il se produit une coloration rose très nette avec une quantité très minime telle que 1/2 milligramme (avec un chauffage prudent).

Les corps de la série grasse se rapprochant de l'inosite, ne donnent jamais cette réaction.

Seidel (38) emploie, de préférence au chlorure de calcium, soit de l'acétate de strontium, soit un mélange d'acétate et de chlorure de baryum.

La coloration, dans ce cas, est beaucoup plus intense et vire vers le violet franc ; elle pourrait caractériser, selon Fick, 0 milligr. 3 d'inosite.

Sous l'influence de l'AzO^3H il s'est produit de l'acide rhodizonique qui prend une teinte caractéristique rosée en passant à l'état de rhodizonate alcalino-terreux (*Ba* ou *Sr*) (*voir pages* 32-33).

2) Recherche dans les tissus, excreta ou secreta, et en particulier dans les urines.

La réaction précédente n'est pratiquement réalisable qu'avec un liquide contenant presque exclusivement de l'inosite ; il faut donc au préalable isoler l'inosite aussi complètement que possible.

Et c'est ici que la technique d'isolement des glycoses

vient s'appliquer à l'inosite, comme il en est pour les substances de même constitution brute.

Il faut déféquer par un sel neutre de plomb et précipiter par un sel basique de plomb qui entraîne le corps recherché. Sans cet isolement, avec un liquide organique, la réaction est complètement masquée, et Gallois (30), bien qu'ayant dissous au préalable une notable quantité d'inosite dans une urine, ne put la caractériser.

La présence de substances étrangères (Gallois) et surtout celle de l'acide urique, ne permettent pas d'obtenir de réaction probante.

Dans l'urine, il faut donc éliminer le sucre, l'albumine et l'acide urique.

En analysant la réaction de Scherer dans ses détails, Gallois (30) a reconnu que l'addition d'ammoniaque était superflue et que la coloration rose apparaissait nettement en évaporant avec précaution et en ajoutant ensuite le chlorure de calcium.

En opérant sur une urine non préparée au préalable, l'acide urique donne lieu à une coloration rouge qui empêche de saisir celle donnée par l'inosite. Gallois croyait éliminer cette dernière difficulté grâce à une analyse précise de l'action de chlorures.

Si, en effet, pendant son évaporation, on additionne le liquide à examiner de quelques gouttes de chlorure de zinc, puis de quelques gouttes d'acide azotique, il se produit une réaction colorée caractéristique qui fait défaut avec l'acide urique sans inosite.

Enfin, en faisant varier la quantité de chlorure et

d'azotate pour obtenir un résultat optimum, Gallois s'est arrêté à l'emploi d'un réactif qu'il obtient en procédant de la manière suivante :

Laisser réagir à froid pendant vingt-quatre heures du mercure avec le double de son poids d'acide nitrique ordinaire ; faire évaporer ensuite le tout en agitant constamment jusqu'à réduction de moitié en poids ; rétablir le poids primitif par addition d'eau distillée : il y a précipitation d'azotate mercureux. Le liquide clair décanté paraît être le meilleur réactif; c'est un azotate de bioxyde de mercure.

L'expérience a montré à Gallois que si presque toutes les causes d'erreur sont éliminées par l'emploi de ce réactif, il faut en réserver deux (acide urique et albumine), qui, précisément, obligent à prendre certaines précautions.

Réaction de Gallois. — Supposons ces différentes causes d'erreur éliminées, voici le mode d'emploi de la réaction de Gallois :

Le liquide à analyser est étendu d'un peu d'eau dans une petite capsule de 20 centimètres cubes; on évapore à douce chaleur (au bain-marie de préférence) en agitant constamment; quand il ne reste que quelques gouttes d'urine, on laisse tomber une seule goutte du réactif, et on évapore de plus en plus doucement ; il se produit peu à peu une *coloration rose qui disparaît par refroidissement et reparaît avec un chauffage modéré.*

Réaction de Meillère. — M. Meillère a imaginé un procédé permettant d'effectuer successivement sur la

même dose de liquide les réactions de Scherer et de Gallois.

1° *phase.* — Le liquide aqueux dans lequel on soupçonne la présence de l'inosite est évaporé à un faible volume (1 à 2 cent. cubes) et additionné d'une petite quantité (une à cinq gouttes) du réactif suivant : (*Réactif de Meillère*).

Oxyde mercurique..... } ââ 10 gr.
Acide nitrique..... }
Eau distillée..... Q. S. pour 200 gr.

Comme un excès de ce réactif nuirait au résultat, il est préférable de commencer par une très faible dose de nitrate mercurique : on complétera ensuite la réaction en tenant compte de l'indication qu'aura fournie ce premier essai. On évapore lentement sur un bain-marie surchauffé par l'eau salée ou une solution de chlorure de calcium, de manière à obtenir une température de 110°-115° (1) : on étale soigneusement le liquide sur les bords de la capsule et l'on continue à chauffer après dessication.

Si l'inosite est contenue à la dose de 2 à 10 milligrammes, elle provoque l'apparition d'une couleur rouge brique caractéristique ; une coloration simplement jaunâtre est en rapport soit avec l'absence d'inosite, soit avec un excès de réactif.

2° *phase.* — Cette seconde phase a pour but d'éliminer les causes d'erreur résultant de colorations voisi-

1. On pourrait à la rigueur chauffer à feu nu ; il faut alors être prudent et éviter la décomposition ignée du réactif.

nes dues à la présence d'autres principes urinaires, tels que les dérivés puriques.

Sur la capsule colorée de cette manière, on ajoute 2 ou 3 centimètres cubes d'acide acétique *cristallisable;* la teinte rouge cinabre doit persister et il ne doit pas y avoir de coloration de la liqueur par dissolution de la laque mercurique. Si l'on dilue l'acide acétique, il y a, au contraire, dissolution immédiate. On ajoute alors une très faible quantité (1 à 5 centigrammes par ex.), d'acétate de strontiane, on porte au bain-marie; la liqueur prend peu à peu l'apparence d'une solution étendue d'éosine, puis elle se colore par condensation des gouttelettes rougeâtres qui se concentrent sur le pourtour du liquide au cours de l'opération. Finalement, le liquide desséché laisse au fond de la capsule un résidu dont la coloration varie du rose carminé au brun violet, suivant les proportions relatives de strontiane et de rhodizonate contenus dans l'essai et suivant le degré d'oxydation réalisé dans la première phase.

Technique d'isolement de l'inosite dans une urine simple (1).

Le danger à éviter est l'entraînement de l'inosite urinaire par les sels neutres de plomb.

M. Meillère (110) emploie avec succès la technique suivante :

1. Nous entendons par urine simple, celle ne contenant ni sucre, ni albumine.

« Un dosage préalable ayant indiqué la quantité de solution de nitrate d'argent au 1/10, nécessaire pour effectuer la précipitation des chlorures, on acidule très légèrement par l'acide nitrique la dose d'urine (25 à 50 centimètres cubes) sur laquelle on veut opérer, puis on ajoute à l'essai une quantité de nitrate d'argent un peu inférieure à celle que nécessiterait la précipitation complète des chlorures, et cela pour éviter sûrement tout excès d'argent qui serait ultérieurement préjudiciable.

On complète ensuite la défécation au moyen d'un léger excès d'azotate neutre de plomb; on agite vigoureusement pour coaguler le précipité, puis on centrifuge.

« Le liquide clair décanté est ensuite soigneusement neutralisé par l'ammoniaque, précipité par le sous-acétate de plomb, additionné de deux à cinq gouttes d'ammoniaque, puis maintenu au bain-marie pour assurer une précipitation complète. L'essai refroidi rapidement sous un courant d'eau, puis centrifugé, est décanté. On lave le précipité à deux reprises avec de l'eau distillée, additionnée d'une trace de carbonate d'ammoniaque pour faciliter l'éclaircissement des liqueurs. Le précipité, ainsi lavé par décantation mécanique, est décomposé par l'H^2S : la liqueur, séparée du sulfure, est évaporée à un faible volume (2 cmc. environ) et le résidu est repris par 20 centimètres cubes d'alcool à 95°. Une précipitation poisseuse par les premières affusions d'alcool indique la présence du glucose ou d'une quantité assez considérable d'inosite. Dans ce cas, il convient de substituer

l'alcool méthylique à l'alcool éthylique. Quoi qu'il en soit, la liqueur alcoolique est introduite dans un tube à centrifuger et abandonnée pendant quelques heures. Le précipité fourni par l'alcool étant recueilli par centrifugation et la liqueur décantée, une deuxième précipitation est provoquée au sein de cette liqueur par l'addition d'un volume égal d'éther pur.

Si le précipité formé en liqueur alcoolique est à peine appréciable, les deux précipitations se feront simultanément, l'addition d'éther suivant immédiatement la dissolution ou la division dans l'alcool du résidu laissé par l'évaporation de la liqueur sulfhydrique.

Les précipités sont ensuite repris séparément par un faible volume d'eau (3 cent. cubes au maximum) et centrifugés dans des tubes à fond étroit. On peut ainsi séparer les produits insolubles dans l'eau, surtout l'acide urique. Il suffit alors de décanter la solution aqueuse pour caractériser sur cette dernière la présence de l'inosite. »

Technique d'isolement de l'inosite dans une urine albumineuse ou sucrée.

1) *Albumine.* — L'albumine est très facilement éliminée par l'ébullition précédant le traitement au nitrate de plomb.

2) *Sucres.* — Lorsqu'on traite une urine comme nous venons de le décrire, sans s'être préoccupé de la présence d'un sucre, ce dernier est décelé par la coloration

noirâtre que prend subitement l'essai au mercure à la fin de la dessication. De même, le précipité formé par l'acétate basique de plomb est anormalement volumineux.

Il est indiqué, lorsqu'il s'agit d'un sucre fermentescible, de faire fermenter l'urine par la levure ; l'inosite qui, nous l'avons vu, est infermentescible, reste inattaquée.

On peut aussi augmenter la dose d'acide azotique pendant la réaction mercurique. Ces moyens sont, le premier trop long, le second trop incertain, et exposent à des déboires trop fréquents. Pour les éviter, M. Meillère a imaginé une réaction nouvelle basée sur la précipitation de l'inosite par l'acétate de cuivre.

Pour réaliser cette réaction, il faut neutraliser l'essai avant l'intervention des réactifs habituels, puis « on précipite l'inosite par l'acétate de cuivre en s'aidant d'une légère chaleur. Des affusions ultérieures d'ammoniaque permettent d'ailleurs d'opérer la précipitation fractionnée de divers hydrates de carbone, l'inosite se trouvant toujours dans les premières précipitations. Il suffit de décomposer ensuite les composés cupriques par H^2S pour obtenir les divers hydrates de carbone précipités ». On peut ainsi caractériser nettement une partie d'inosite mêlée à cent parties de glycose ou de mannite.

UROLOGIE CLINIQUE

A) Inosurie normale.

1) *Chez l'homme.*

Si nous sommes redevables à Gallois du vocable inosurie, c'est, en réalité, à Cloetta que nous devons les premières recherches d'inosite dans l'urine. Ce dernier auteur analysa successivement 2 litres d'urine normale humaine et 5 litres d'urine de vache sans trouver aucune trace d'inosite.

Gallois, continuant ce genre de recherches, n'obtint pas de meilleurs résultats ; les recherches des auteurs suivants, celles de M. Meillère et les nôtres, ne nous ont pas mieux favorisé. Il faut donc admettre qu'il n'existe pas d'inosurie normale non plus que, dans le même ordre d'idées, de glycosurie ou d'albuminurie normales.

Pour continuer l'analogie, il était intéressant de se demander s'il existait une inosurie « alimentaire » comparable à la glycosurie alimentaire. On sait que cette

dernière est provoquée chez les sujets prédisposés par l'ingestion d'une quantité anormale de glycose (ou mieux de lévulose, selon Lepine). On examine ensuite si les urines réduisent la liqueur de Fehling pendant les heures consécutives à l'ingestion, recherche d'un intérêt considérable pour l'appréciation de l'état fonctionnel de la cellule hépatique.

Gallois, le premier, ingéra de l'inosite pure, mais en quantité trop minime pour obtenir un résultat. Il est juste de dire que le prix élevé de l'inosite constitue, même à notre époque, un obstacle très sérieux à ce genre d'essais.

Külz (19, 20, 70) ingèra en une fois 50 grammes d'inosite ; l'urine de vingt-quatre heures, recueillie, contenait seulement 0 gr. 476 d'inosite.

Scherer (1) ingère 30 grammes d'inosite et n'en retrouve que 9 gr. 225 dans les vingt-quatre heures.

Méhu cite un diabétique qui prit 50 grammes d'inosite après avoir subi un régime rigoureux ayant amené la disparition du sucre urinaire.

L'urine des vingt-quatre heures ne renfermait pas de glycose et seulement 0 gr. 335 d'inosite.

Deux autres diabétiques, à urine très chargée en glycose, prennent également, chacun 50 grammes d'inosite : l'urine rendue dans les vingt-quatre heures renfermait chez l'un, 0 gr. 613, chez l'autre, 0 gr. 276 de cette substance, sans variation de la quantité de glycose.

Il est à remarquer que ces observations, dans les

1. *Journ. de pharm. et chim.* 1879, p. 187.

conditions où elles ont été pratiquées, prennent la valeur de véritables expériences physiologiques.

Quelles que soient donc les conditions d'ingestion de l'inosite pure, tant à l'état normal que dans des circonstances pathologiques favorables, il s'ensuit une transformation presque totale de ce corps dans l'organisme.

Reste encore l'ingestion de grandes quantités de substances, de certains légumes, en particulier, contenant une forte proportion d'inosite. Mais, comme le dit très justement Gallois (*loc. cit.*, p. 29), outre qu'il est possible « que la cuisson, en présence de certains condiments, modifie plus ou moins la composition chimique de l'inosite, cette dernière n'arriverait dans les organes digestifs que mêlée à une quantité considérable de fibrine et autres matières albuminoïdes » capables, par conséquent, de modifier la combustion normale de ce corps. Gallois, il est vrai, s'occupe surtout de la viande dont il faudrait ingérer une quantité par trop considérable. Le rein du bœuf, la chair musculaire, etc., ne donnent, en effet, qu'un rendement maximum d'un gramme par kilogramme.

Bref, il en résulte que, chez l'homme, il n'y a pas d'inosurie normale, et pour ainsi dire pas d'inosurie alimentaire, sauf avec un régime végétarien exclusif associé, d'ailleurs, à un rythme spécial des oxydations (Meillère).

Il n'existe qu'une seule condition relatée jusqu'à ce jour, permettant de retrouver de l'inosite dans l'urine

d'un homme sain, à alimentation mixte; encore faut-il dire qu'il s'agit là de phénomènes peu habituels et modifiant quelque peu les constantes urinaires. Nous voulons parler de l'ingestion de grandes quantités d'eau.

Strauss (99) prétend que l'ingestion exagérée d'eau fait apparaître de l'inosite dans les urines.

Külz (69) fait une série de six expériences d'où il conclut à l'apparition de l'inosurie lorsqu'on boit « 6 litres de plus que de coutume ». Les observations de Külz peuvent se résumer dans la courte formule suivante :

Quantité d'eau ingérée : 6 à 10 l. 500. Durée de l'ingestion : trois à vingt-quatre heures.

Quantité d'inosite : 0 gr. 4217 à 0 gr. 9134.

2) *Chez les animaux.*

Gallois eut l'heureuse inspiration d'examiner l'urine d'animaux exclusivement carnassiers et plus particulièrement de gros animaux capables d'ingérer plusieurs kilos de chair musculaire.

Dans tous les cas examinés (deux lions, une tigresse, deux jaguars) il n'y a eu aucune élimination directe d'inosite, alors que ces animaux en ingéraient une quantité d'au moins 5 à 6 grammes sous forme d'aliments.

Les recherches de Gallois sur d'autres animaux, le lapin en particulier, ont été aussi peu concluantes.

Avec M. Meillère, nous nous sommes adressés à de

grands herbivores, tels que la génisse, qui fournit une grande quantité d'urine.

Différents essais furent pratiqués à intervalles espacés, et en recherchant plus particulièrement les modifications urinaires en rapport avec la vaccination, sans obtenir de meilleurs résultats.

Bock et Hoffmann ont montré que l'injection d'une solution de sel marin faite dans les veines d'un lapin rend cet animal glycosurique. Külz (20) reprenant ces expériences a cherché si le passage d'une solution de sérum physiologique dans les vaisseaux du lapin ne s'accompagnerait pas d'inosurie ; en dirigeant dans la veine jugulaire externe un courant de la solution saline de telle sorte qu'il passait 25 centimètre cubes en cinq minutes, Külz put obtenir au bout de cinq heures, environ 32 milligrammes d'inosite.

On peut donc affirmer, chez l'homme du moins, dans les meilleures conditions d'observation, qu'il n'existe pas d'inosurie normale et que même l'inosurie alimentaire est infime, surtout si l'on considère le rapport entre la quantité ingérée et la quantité directement éliminée.

A ces expériences se rattachent celles faites par P. Giacosa (75) que nous allons brièvement relater : A un lapin du poids de 2.500 grammes, P. Giacosa a injecté, dans la veine marginale de l'oreille, 4 grammes d'inosite dissoute dans 50 centimètres cubes d'eau distillée. Le lapin ne parut nullement affecté de ce traitement ; on trouva dans ses urines, traitées par la méthode de Bædeker, 0 gr. 9712 d'inosite pure.

A un petit chien de 3000 grammes, sont injectés dans

les mêmes conditions 3 grammes d'inosite dans 40 centimètres cubes d'eau. Aucun malaise chez l'animal.

L'injection est répétée les jours suivants, la quantité totale d'inosite retrouvée dans l'urine n'est que de 0 gr. 75. Il y a donc destruction partielle.

Posternack a obtenu des résultats analogues. C'est ainsi que l'injection d'une dose de 0 gr. 50 faite à un lapin de 2. 900 grammes n'a pas permis de retrouver d'inosite urinaire.

Cette même dose fut portée progressivement à 5 grammes ; il fut décelé 2 gr. 6 d'inosite dans les urines.

B) Inosurie pathologique.

1) *Chez l'homme.* — Cloetta (7, 50), lorsqu'il reconnut le premier la présence de l'inosite dans les urines, examinait une urine de brightique. La seconde observation positive se rapporte à l'examen d'une urine de diabétique, et c'est précisément autour de ces deux véritables diathèses — qu'on peut au moins rapprocher sous ce nom à cause des troubles généraux de nutrition qu'elles déterminent — que va graviter l'inosurie.

Les recherches de Neukomm (101) lui permirent de retrouver l'inosite dans les urines de trois albuminuriques et d'un diabétique.

Peu après, Lebert et Vohl fournissent des observations positives chez des diabétiques glycosuriques. Bref, si nous résumons la littérature étrangère relative aux

cas d'inosurie, avant le travail de Gallois, nous voyons que cette dernière paraît se rattacher uniquement au diabète sucré ou à l'albuminurie.

Parmi les auteurs français, Gallois est le premier qui ait posé nettement la question sur le terrain physiopathologique : il a certainement fait avancer notablement la question par une série de recherches qui lui ont donné les résultats suivants :

Voulant établir la valeur du symptôme polyurie, il chercha dans quatre cas de diabète insipide avec polyurie sans obtenir de résultats.

Plus tard cependant (31) il a obtenu des résultats positifs ; de même von Höhnel (105) ; Gallois examine ensuite trois urines de femmes en lactation réduisant plus ou moins nettement la liqueur de Fehling, la décolorant ou la faisant virer au vert. Les trois examens restent négatifs.

Sur seize cas de diabète sucré typique (avec polyurie, polydypsie, polyphagie), il constate seulement cinq fois l'inosurie, soit donc dans 16 p. 100 des cas.

Neukomm (101) trouve dans quelques cas des réactions extrêmement nettes, en rapport avec une quantité considérable d'inosite.

De ses recherches personnelles Gallois conclut : 1° qu'il peut y avoir coexistence de glucose et d'inosite qui ne paraissent nullement s'exclure ; 2° que la proportion d'inosite est extrêmement variable en elle-même et nullement en rapport avec la quantité de sucre.

Nous verrons plus loin qu'il y a probablement une

analogie entre l'élimination de ces deux corps (page 54).

Gallois émit l'hypothèse de la possibilité de l'inosurie dans le diabète azoturique, mais il n'eut pas l'occasion de faire cette recherche. Et nous n'avons pas été plus heureux que lui.

Les rares auteurs étrangers qui eurent l'idée de rechercher l'inosite dans cette affection, n'ont pas obtenu de résultats positifs.

Sur vingt-cinq observations d'urines albumineuses, deux seulement donnèrent un résultat positif, encore faut-il ajouter que l'un des albuminuriques avait été soigné l'année précédente pour diabète.

Parmi ces observations, quatre étaient celles d'éclamptiques chez lesquelles il n'y avait pas d'inosite.

Nos recherches personnelles sur un cas d'éclampsie nous ont permis de déceler quelques traces d'inosite.

L'ensemble des recherches de Gallois peut se résumer de la manière suivante :

Sur cent deux urines analysées (diabète, albuminurie, tuberculose, et affection broncho-pulmon., affect. hépatiques rénales, nerveuses très variables), sept fois le résultat fut positif et chaque fois l'auteur put constater que la « présence de l'inosite coïncidait soit avec la glycose, soit avec l'albumine. »

A côté de ce travail très documenté, il nous faut citer quelques observations intéressantes, en particulier celle de Vohl (de Bonn) (*Ann. de Phys. et Pharm.* 1851 et p. 50), cité dans *Gaz. hebdom.*, 1859, voy. 93-94).

Vohl, en effet, relate une observation dans laquelle l'inosite et la glucose coexistaient dans l'urine; peu à

peu ce dernier disparut en même temps qu'augmentait la proportion d'inosite.

Une intéressante expérience de MM. Meillère et Camus, permettra d'interpréter ce phénomène de façon satisfaisante (page 53).

Laboulbène [91] a relaté une observation analogue.

Ces observations nous amènent naturellement à l'exposé des cas d'inosurie sans glycosurie ou albuminurie.

Dans les quelques rares cas que nous avons pu encore retrouver la recherche de l'inosite n'avait été pour les auteurs qu'un accessoire: Kültz aurait trouvé l'inosite dans deux cas d'affection carcinomateuse sans indication plus précise ; et un autre auteur dans les urines d'un cholérique en convalescence ; ici il n'est pas fait mention de la présence de l'albumine.

Mosler [98] a relaté un cas (ramollissement de la moelle avec polyurie) où il put déceler l'existence de l'inosurie.

Recherches personnelles. — Nos recherches ont porté sur un certain nombre d'urines ; nous ne relaterons pas les nombreux cas où nos investigations furent stériles: nous nous bornerons à citer quelques observations très résumées, et dans lesquelles nous avons obtenu un résultat appréciable.

OBSERVATIONS

Obs. I. — X..., hôpital Necker, salle Lasègue, n° 5. Cas étiqueté diabète pancréatique. *Réaction nette.*

Obs. II — M. A..,47 ans. Diabétique. *Réactions assez nettes* à quinze jours d'intervalle, l'urine ne contenant que 3 à 4 gr. 50 de sucre.

Obs. III. — Femme X. ., 51 ans, hôpital Tenon, salle Rayer. Diabète type nettement arthritique ; plusieurs crises de rhumatisme aigu. Myocardite sans lésions valvulaires. Foie gros. Sucre, albumine : à peine *quelques traces* d'inosite.

Obs. IV. — Trois malades de l'hôpital Necker, présentant une *réduction anormale des urines*, sans sucre ni albumine, ni au moment présent, ni dans les antécédents. Deux d'entre eux présentent de l'inosurie.

Obs. V. — Hôpital Necker, salle Malgaigne, n° 45. *Ulcère gangréneux.* Un peu d'albumine, de mucus; l'essai à la liqueur de Fehling donne une réduction anormale, c'est-à-dire changement de coloration, sans précipitation ultérieure. Réaction inositique très nette.

Obs. VI. — G...,13. Vernois, *Septicémie tuberculeuse* ; traces d'albumine. *Réaction inosurique très nette.*

Obs. VII. — Sept différents essais d'*urines ictériques* de pathogénie différente ne donnent aucun résultat.

Obs. VIII. — Essai sur l'urine *après ingestion d'asperges* ; *réaction faible;* l'addition de quelques traces d'inosite à l'urine rend la réaction très nette (réaction de contrôle).

Obs. IX. — *Eclamptique* (Maternité hôpital Tenon). Petite attaque, urine recueillie peu après l'attaque, *indice.*

Obs. X. — M.D...*Cirrhose biliaire à la période terminale.* Syndrome urinaire tendant à s'accentuer: Urobiline, indican, bile et pigments biliaires en grande quantité, pas de sucre ni albumine. Réduction anormale ; 1 l. 100 d'urine par vingt-quatre heures. Urée : 20 grammes. La réaction inosurique est *des plus nettes* et tend à s'accentuer avec l'évolution ; à la période ultime apparaît l'albumine ; l'inosurie persiste.

Obs. XI. — *Maladie d'Addison.* Hôpital Tenon, salle Gérando (service de M. le Dr Launois). L'urine prise avant la mort fournit un *indice léger* d'inosite.

Obs. XII. — Hôpital Necker. Malade de M. le Dr Huchard. Cancer de la tête du pancréas : *réaction des plus nettes.*

Obs. XIII. — Différents essais sur les urines de diabétique présentant le même syndrome urologique ont donné des résultats absolument discordants, que les malades aient suivi ou non un régime.

Obs. XIV. — Différents essais sur des cas de salpingite double avec cystite et infection rénale ascendante, n'ont donné aucun résultat.

Nous avons seulement relaté les cas positifs et parmi les cas négatifs, ceux qui nous ont paru les plus intéressants.

L'observation IV nous amène à parler des relations de l'inosurie avec la réduction anormale.

Pour Cochot (thèse 1880) l'inosurie n'est qu'une variété de glycosurie et il faut lui attribuer la même valeur séméiologique que cette dernière (*l.c.* p. 25), d'où la nécessité de l'examen des urines au point de vue de l'inosurie, avant d'intervenir chirurgicalement.

Les conclusions de cet auteur sont les suivantes :

1° L'inosite ne se rencontre jamais dans les urines normales.

2° Le précipité floconneux verdâtre obtenu avec la liqueur de Fehling doit faire soupçonner de l'inosite.

3° L'inosurie n'est pas une maladie à part : c'est un symptôme qui peut se présenter au cours d'un mal de Bright ou d'un diabète sucré.

4° Toutes les fois qu'on trouvera de l'inosite dans les urines, on aura affaire à un diabétique ou un albuminurique.

Nous souscrivons volontiers à la première proposition, d'ailleurs corroborée par les recherches de tous les auteurs.

Pour ce qui est de la seconde, nos idées actuelles sur la signification de la réduction anormale des urines infirment nettement la théorie de Cochot au moins en ce qu'elle a d'absolu puisqu'il établit entre ces deux phénomènes une relation de cause à effet.

On sait, en effet, que la réduction anormale est due à

la présence en faible quantité d'un corps capable, à haute dose, de donner une réduction franche, suivie de précipité, par chauffage avec la liqueur de Fehling.

Toutefois cette réduction franche exige la présence, dans le milieu opératoire, d'un extractif urinaire et plus particulièrement des bases créatiniques.

Or nous savons que même en grande quantité l'inosite ne saurait réduire la liqueur de Fehling, et que c'est là un caractère différentiel très important entre elle et les hydrates de carbone typiques comme la glycose.

En ce qui concerne les autres conclusions de cet auteur, les quelques observations que nous avons exposées et discutées, ont suffisamment laissé entendre que nous voyions entre l'inosurie et la glycosurie, une analogie, une coïncidence ou même une coexistence fréquente sans pour cela conclure à une simple modalité différente d'un même processus.

D'autre part, dans toutes les observations personnelles que nous avons rapportées et dans nombre d'autres moins intéressantes, nous avons pu constater que l'inosurie avait été franche dans des cas d'albuminurie transitoire n'ayant causé aucun trouble grave de la nutrition, alors qu'elle manquait dans de nombreux cas où l'albuminurie avait déjà altéré l'économie et jouait le rôle d'une véritable diathèse (1).

1. En dehors des renvois à l'index bibliographique au cours du paragraphe, consulter aussi les notes 83, 14, 84, 85, 93, 94, 91, 74.

IV. — PHYSIOLOGIE

Il est donc établi que l'inosite existe en quantité considérable dans le règne végétal, que le règne animal est loin d'en être dépourvu, et que, dans certaines conditions, les organismes animaux peuvent en éliminer par leurs secreta.

Tanret et Villiers (43), lorsqu'ils ont identifié l'inosite musculaire et l'inosite des feuilles de noyers, firent cette remarque intéressante : que, fréquemment accompagnée de glycose quand elle était éliminée de l'organisme animal, on la trouvait chez les végétaux cristallisant avec une matière sucrée fermentescible et réductrice.

Gallois ayant conclu de ses expériences (*loc cit.*, page 55) à la commune origine glycogénique de la glucose et de l'inosite urinaire, Tanret et Villiers en ont déduit que la formation de l'inosite du règne végétal se faisait d'une manière analogue.

Gallois pensait que si l'ingestion de grandes quantités de viande ou, en général, d'aliments chargés en inosite, ne permettait pas de retrouver cette dernière, c'est que

la quantité ingérée était trop faible et associée à d'autres composés organiques albuminoïdes ou autres, troublant le processus naturel de métabolisme de ce corps. Mais les expériences consécutives de Külz, Schérer, Méhu que nous avons relatées (page 32) sont loin de confirmer cette opinion car les quantités d'inosite éliminée ont été extrêmement faibles.

Cependant Vohl (94) avait avancé que la glycose peut se transformer en inosite dans l'organisme et avait inutilement tenté d'obtenir cette réaction *in vitro* par diverses influences chimiques.

Gallois eut l'idée de chercher l'origine de l'inosite dans le glycogène. Ce dernier corps était alors capable de donner une série de corps, tels que la dextrine et l'inosite et dont le dernier terme fut la glycose.

C'est, en effet, là un processus éminemment physiologique et que nous retrouvons avec les albuminoïdes aboutissant aux peptones après de nombreux intermédiaires, avec l'acide benzoïque aboutissant dans le rein à l'acide hippurique, etc. Gallois eut recours à l'expérience, devenue classique, de Claude Bernard provoquant la glycosurie par piqûre du plancher du quatrième ventricule.

Le résultat obtenu fut le suivant : l'inosite existait dans le produit de la sécrétion rénale très peu de temps après la piqûre de la base du cerveau et avant l'apparition d'une quantité appréciable de glycose : elle ne se trouvait plus dans l'urine quand la glycose y était dissoute en quantité notable et enfin elle était réapparue quand la glycose a disparu en partie ou en totalité.

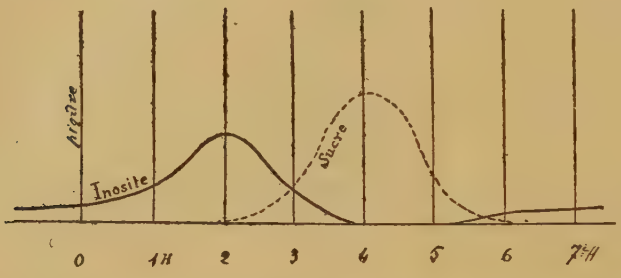
Tel fut le résultat de la première expérience ; mais il faut ajouter que dans la suite toutes les expériences analogues faites par Claude Bernard lui-même, ne donnèrent aucun résultat en ce qui concerne l'inosurie.

Pour donner dès maintenant un élément de comparaison intéressant, nous dirons que ces expériences ont été reprises avec succès par notre maître, M. Meillère, et M. L. Camus. Grâce au réactif très précis que nous avons décrit plus haut (page 33) ces auteurs ont pu (108 *b*) obtenir les résultats très remarquables suivants :

L'expérience de Claude Bernard fut reprise sur des lapins préalablement soumis à la suralimentation hydrocarbonée ; cette dernière donnait déjà un faible degré d'inosurie alimentaire. MM. Meillère et Camus observèrent que : « La piqûre du plancher du quatrième ventricule effectuée au point d'élection ou dans son voisinage immédiat, a pour premier effet d'exagérer nettement l'inosurie physiologique du sujet suralimenté. Cette inosurie disparaît ensuite pour faire place à une glycosurie transitoire à laquelle succède ensuite un certain degré d'inosurie bien moins marqué cependant que celui qui existait avant l'expérience, ce qui s'explique sans doute par ce fait que l'animal blessé s'alimente peu ou point au cours de l'expérience.

Les maximums correspondant à l'inosurie et à la glycosurie se rencontrent respectivement vers la deuxième et vers la quatrième heure qui suivent la piqûre du plancher du quatrième ventricule.

Le schéma suivant représente la marche du phénomène observé.



Il y a un rapprochement intéressant à faire avec les cas où l'inosurie alternait avec la glycosurie ainsi que l'a rapporté Vohl (10 *b*, 93). Cet auteur observa un cas où l'inosite rencontrée dans l'urine d'un diabétique suivait dans son élimination une marche inverse de celle de la glycose, celle-ci disparaissant peu à peu tandis que la première augmentait porportionnellement.

Laboulbène (91) a signalé un cas analogue.

L'interprétation des phénomènes que nous venons d'exposer se heurte à de grosses difficultés, parce que la nature même du diabète est encore mal définie. L'hyperglycémie du diabète paraît due à une paralysie vasomotrice du foie à la suite d'une modification organique ou fonctionnelle des centres au niveau du plancher du troisième ventricule, puisqu'elle est souvent le seul trouble hépatique au cours de diabètes prolongés. C'est un trouble fonctionnel du foie et d'autres organes probablement en rapport avec une destruction imparfaite ou insuffisante du sucre par l'organisme. Ce défaut de

destruction est lui-même en rapport avec l'insuffisance d'un des deux processus habituels : le dédoublement ou l'oxydation qui président à cette destruction.

Or, chez les diabétiques, l'oxydation paraît normale : l'urée, les graisses sont oxydées normalement ; l'inosite et les hydrates de carbone sont généralement détruits.

Lorsqu'il y a inosurie avec ou sans diabète, est-il permis d'invoquer un même processus ? A côté des observations que nous avons signalées plus haut en faveur d'un rapprochement étroit entre l'inosurie et la glycosurie, modalités différentes d'un phénomène unique, il y a certes d'autres observations où apparaît au contraire une véritable indépendance.

Ne peut-on pas comparer à ces phénomènes la physiologie pathologique de la fièvre qui se compose d'une foule d'éléments (température, accélération du pouls, exagération des oxydations, etc.) dont aucun n'est pathognomonique, qui ont chacun des centres régulateurs distincts bien que voisins l'un de l'autre.

Dans cette hypothèse, les centres présidant à la destruction normale de la glycose et de l'inosite seraient très voisins au niveau du plancher du quatrième ventricule ; les processus pathologiques exciteraient ou détruiraient simultanément ou successivement ces centres. Toutes les observations citées et toutes les expériences trouveraient là un élément d'interprétation.

Avant de terminer cette étude, nous voulons dire quelques mots de l'origine immédiate de l'inosite avant son passage dans l'urine.

Gorup Besanez (111) considère l'inosite comme un produit de désassimilation formé au sein de l'organisme ; ce ne serait pas un principe excrémentitiel normal puisqu'il est ingéré constamment et qu'il est un élément normal de nombreux tissus ; son élimination n'aurait lieu qu'après transformation.

Danilewsky, faisant agir le suc pancréatique sur les albuminoïdes, a trouvé dans les produits de transformation un corps qu'il déclare « être analogue à l'inosite », sans autre commentaire.

Notre intention ayant été d'étudier l'inosite et l'inosurie en elles-mêmes, nous avons cru devoir volontairement passer sous silence les rapports de l'inosite et de l'acide phytinique, rapports très bien étudiés en France par MM. le professeur Gilbert et Posternak.

Notons tout d'abord, comme nous l'avons signalé plus haut, que Winterstein trouva de l'inosite dans un « composé phosphoré des graines de moutarde ».

Poursuivant ses recherches avec Schultze (112) il montra que l'acide phytinique serait une véritable réserve de phosphore mobilisable, contenue dans les noyaux des cellules végétales et plus particulièrement des graines.

Ces deux auteurs montrèrent ensuite que l'acide phytinique est capable de se dédoubler de telle sorte que trois molécules d'acide phytinique donneraient naissance à six molécules d'acide phosphorique et une molécule d'inosite.

Posternak, pour obtenir cette réaction de manière optima, chauffe l'acide phytinique en tube scellé pen-

dant trois heures à 150-160° en présence d'acide sulfurique dilué.

L'inosite n'est pas préformée dans la molécule primitive : il ne s'agit donc pas d'un éther, ainsi d'ailleurs que le prouvent les comparaisons entre le poids moléculaire de la phytine et de ses produits de dédoublement. La formation de l'inosite tient à un processus de synthèse dû à l'intervention d'un acide fort et de la chaleur.

∴

Loin de nous désintéresser de cette question, nous comptons poursuivre nos essais sous la direction si bienveillante de notre cher maître, M. le Dr Meillère. Les difficultés de toute nature qui s'attachent aux recherches de ce genre expliquent, d'ailleurs, pourquoi la question de l'inosurie n'a pour ainsi dire pas été étudiée depuis la publication du Mémoire de Gallois en 1864.

Nous croyons cependant pouvoir, dès maintenant, avancer quelques conclusions que nous allons formuler.

V. — CONCLUSIONS

I. — Contrairement à l'opinion généralement adoptée, nous pouvons affirmer que l'inosurie peut se rencontrer en dehors des cas d'albuminurie, de glycosurie ou de simple polyurie.

II. — La glycosurie provoquée expérimentalement, et plus spécialement la glycosurie provoquée par la piqûre du plancher du quatrième ventricule, est toujours accompagnée d'une phase transitoire d'inosurie.

Il paraît en être de même dans la plupart des cas de glycosurie observés chez l'homme dans la clinique courante.

III. — L'inosurie se rencontre le plus souvent dans les périodes de rémission de diabète de faible intensité. On peut la retrouver aussi dans les toxhémies graves, conditions dans lesquelles, d'ailleurs, on observe également la glycosurie.

IV. — Les faits susénoncés, et la présence transitoire de l'inosite dans les organismes végétaux pendant

certaines phases végétatives, permettent de supposer le passage de l'inosite aux sucres proprement dits par des réactions d'ordre purement biologique (Meillère).

V. — L'ingestion directe de l'inosite, ou d'aliments renfermant une quantité appréciable de cet hydrate de carbone, révèle des aptitudes diverses dans l'élimination et, par conséquent, dans l'assimilation et la combustion de ce corps.

Des épreuves d'inosurie alimentaire pourraient probablement rendre d'utiles services en clinique.

Nous nous proposons d'ailleurs de poursuivre nos recherches sur cette question.

VI. — L'attaque de l'inosite par certains microbes peut être utilisée pour caractériser ces derniers.

Vu : le Président de la thèse,
G. POUCHET

Vu : le Doyen,
DEBOVE

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
LIARD

BIBLIOGRAPHIE

1. Scherer. — *Liebig's Ann. de Chem.*, (a) 1850, LXXIII, 322 (b). LXXXI, 375.
2. — (c). *Ann. d. Ch. et Phys.*, XXXV, 112.
3. — (d). *Journ. f. pratickt. Chem.*, L. 42 ; LIV, 406.
4. Sokoloff. — *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, LXXXI, 375.
5. Limpricht. — *Liebig's Ann. d. Chem* , a, CXXX, 300, b. CXXXIII, 293.
6. — *Ann. d. Chem. u. Ph.*, CXXXIII, 297, 306 ; IV, 489.
7. Cloetta. — *Liebig's Ann. d. Ch.*, XCIX, 280-289.
8. Müller. — — CIII, 131, 140.
9. Neukomm. — Inaug. Dissert. Zürich, 1859.
10. Vohl. — (a). *Liebig's Ann. d. Chem.*, XCIX, 125 ; (b) CI, 50. — CV, 330.
11. Valentiner. — *Arch. d. Wissens. Heilkr.* V, 63.
12. Marmé. — *Liebig's Ann. d. Chem.*, CXXIX, 222.
13. — *Bull. Soc. Chimie.*, 1864. I, 388.
14. Schultzen. — *Arch. f. Anat. u. Phys.*, 1863, I, 25-29.
15. Naunyn. — — 1863, IV, 417.
16. Stædeler et Frerichs. — *Journ. f. pratickt. Chem.*, LXXIII, 48.
17. Holm. — *Journ. f. pratickt. Chem.*, C, 150.
18. — *Untersuch. zur. nat.*, X, 456.

19. Külz. — *Zeitschs. anal. Ch.*, XVI, 135.
20. — *Centralbl. f. d. méd. Wisench.*, 1875, n° 54, 933.
21. Dœhnhardt. — Arbeit. ausdem Lieb. Phys. Inst., 157.
22. Vohl. — *Deutsch. chem. Gesellsch.*, (a) 1874, VII, 106, 1876, (b), IX, 984.
23. Strauss. — Die einfache Zuckerlose Harnruhr. Tubingen 1870.
24. Grübler. — *Ber. d. sæchs. Gesellsch. de Wiss.*, 1875.
25. Hilger. — *Liebig's Ann. de Chem.*, CLX, 333.
26. Krükenberg. — *Jahresberichte d. Chem.*, 1881. 340.
27. Beilstein. — Org. chem. 2e édition, 839.
28. Wehmer. — Inaug. Dissert. 1886. Götingen, p. 50, 51.
29. Marchand. — *Journ. prakt Chem.*, L, 34.
30. Gallois. — De l'inosurie, Paris, 1864.
31. — *Zeitschr. anal. Chem.*, IV, 264.
32. Danilewsky. — *Ber. deutsch. chem. Gesellsch* XIII. 2132.
33. Neubauer. — *Zeitschr. anal. Chem.*, XII, 45.
34. Neubauer et V. Canstein. — *Ber. deutsch. chem. Gesellsch.* VI, 1411.
35. Fick und Robert. — *Chem. Zeit.* 1887, 676.
36. Tanret et Villiers. — *Ann. de Chim. et Phys.* Ve s. XXIII, 389.
37. Maquenne. — *Bull. soc. chim.*, IIe sér., XLVII, 291, XLVIII, 58 et 162.
38. Seidel. — Inaug. Dissert. Dorpart, passim. 1884.
39. A. Girard. — *Bull. soc. chim.*, IIe s. XI, 498; Ac. Sc. LX.
40. — *Acad. Sc.* LXVII, 820, LXXVII, 995 ; LXXIII, 426.
41. — *Bericht. deutsch. chem. Gesellsch.*, VII, 314,
42. Lambert. — *Chem. centralbl.* 1889, II, 25.
43. Tanret et Villiers. — *Acad. Sc.* 1878, LXXXIV, 393-398; LXXXVI, 486.
44. Lorin. — *Ac. Sc.* LXXXIV, 1136.
45. Bædeker. — *Lieb. ann. d. Chem.*, CXVII, 118.
46 Cochot. — Thèse de Paris, 1881, n° 404.
47. — *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1883, II, 128.

48. Cahot. — *Jahresb f. Pharm.*, 1877, 167.
49. Külz. — Beitr. Z. Path. d. Diabetes mellitus, Marburg 1874, 127-175.
50. Cloetta. — *Ann. de Ch.*, XLVI, 369.
51. Vohl. — *Ann. de Ch.*, XLVIII, 380 ; L, 485.
52. Winterstein. — *Bericht. de deutsch. chem. Gesellsch.*, XXX 2299. (25 X 97).
53. Maquenne. — *Ann. de Chim. et Phys.*, XII, 566.
54. — *C. R. Ac. Sc.*, CIV, 1853, 125 et 297 et 1719.
55. Zépharovitch. — *Sitzungsb Wien. Acad. Wissensch*, LVIII, 1868.
56. Lambert. — *C. R. Ac. Sc.*, CVIII, 1016.
57. Kent et Tollens. — *Liebig's Ann. d. Chem.*, CCXXVII, 221.
58. Wermer et Tollens. — *Bericht d. deutsch. Chem. Gesellsch.*, XIX, 707.
59. Fischer. — *Bericht d. deutsch. Chem. Gesellsch.*, XVII, 579. (1884).
60. Berthelot et Recoura. — *Ann. de Chimie et Phys.*, 6° s., XIII, 340.
61. — *Bull. soc. Chim.*, 2e sér., XLVIII, 702.
62. Stohmann et Langbein. — *Journ. f. prakt. Chem.*, 2e sér., XLV, 305-315.
63. Berthelot. — *C. R. Ac. Sc.*, CX, 1244.
64. — *Bull. soc. chim.*, 3e sér., IV, 246.
65. Lorin. — *Bull. soc. chim.*, 2e sér., XLVIII, 235.
66. Champion. — *C. R. Ac. Sc.*, LXXIII, 114.
67. — *Bullet. soc. chimique*, 2e s., XVI, 301.
68. Fick. — *Ber. d. deutsch. Chem Gesellsch.*, XX, 320 R.
69. Külz. — Brochure, Berlin, 1875).
70. — *Deutsch. Arch. f. Klein. Medic.*, XIIe vol.
71. Guelliot. — *Gazette méd.*, 23 avril 1881.
72. Robin. — Traité des Tumeurs.
73. Vohl. — *Liebig's. Ann. d. Chem. et Pharm.*, 1851, CL, p. 50?
74 N. S. Disbrow. — *Med. And. Surg. Report. Philadelph.*, 1889, p. 515 (dans le *Centralbl. f. Physiolog.* 1898-99, n° 3, p. 81).

75. Giacosa — *Giornale della R. Accadem. di. Torino*, n° 4, 1905.
76. Benedikt et Bamberger. — *Monatschr f. Ch.* XI, p. 260.
77. — *Chemik Zeit.*, 1891, p. 224.
78. Fick. — Brochure, in-8, Saint-Pétersbourg, 1887.
79. — *Zeitschr. f. Russland.* Saint-Pétersbourg, 1887. XXVI, 81. 98. 113. 129. 145. 161. 164.
80. — *Chem. Centralbl*, 1887., p. 453.
81. Luther (E.). — Dissert. 1890, n° 28.
82. Bædeker. — *Zeitschr. f. ration. med.*, 37, X. 162.
83. Luxardo (O). — *Gazzet. med. ital.*, Padova, 1870, xiii, 100-103.
84. Van der Donckt. — *J. de pharmacol.* (Bruxelles), 1869, xxii, 297, 299.
85. — *Bull. soc. roy. et sc. méd. et nat.*, (Bruxelles), 1866, XXIX.
86. Library. of. the surgeon general office — Vol. VI, Washington, 1825.
87. Casali (A). — *Rivist. clin. Bologna*, 1869, viii, 42.
88. Creite (A). — *Zschrift. f. rat. Med. Leipzig et Heidelberg*, 1869, 3. R. XXXVI, 295-199.
89. Külz. — Letzungs, b. d. Gesellsch, z. Beford. d. ges. Natür, u Marburg, 1876-70-82, n° 4.
90. Lane (Cooper). — *Zeitschr. f. rat. Med.* 1861, 3 R, X, 160, 162.
91. Laboulbène. — *Gaz. Hôp.*, 1883, p. 757.
92. Valentiner. — *Schmidt's Jahrbucher*, 1859, p. 158.
93. Vohl. — *Gaz. hebdomad. de Méd. et Chir.*, 1859, 8 avril, p. 221.
94. — *Arch. f. physiolog. Heilkunde*, nouvelle série, II, 410, 1818.
95. Neubauer et Vogel. — Traité, IX^e édit., 1890, p. 104.
96. Bædeker et Cooper Lane. — *Ann. d. Ch. et Pharm.* CXVII, p. 118, (1861).
97. Gintl. — *Ch. Centralbl.*, 1869, p. 230.
98. Mosler. — *Virchow Arch*, 1873, LVI, 44.
99. Strauss. — *Centralbt*, 1872, p. 108.

100. Külz. — *Revue des Sc. Méd.*, 15 janv. 1877, p. 65.
101. Neukomm. — *Canstatt's Jahresb.*, 20, p. 91-98.
102. R. Tambach. — *Pharmak. Centralblatt*, XXXVII, p. 167, *Chem. Centralbl.*, 1896, I, 932.
103. Nickel. — *Deutsch chem. Gesellsch.*, XXVI, 831.
104. Ihl. — *Chem. zeit.*, 1892, p. 890, p. p. 1571 et 1707.
105. Von Hœhnel. — *Chem. zeit.*, 1891, rep. p. 258.
106. Neukomm. — *Schmidt's Jahr.*, 1860, p. 6.
107. Stædeler. — *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, 1860, CXVI, p. 103.
108. Meillère. — *Soc. Biolog.* (a), 1904, p. 226, (b), LXI, p. 159 (avec M. Camus).
109. — Congrès de chimie appliquée de Rome, 1906.
110. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 15 sept. 1906, p. 241,
111. Gorup-Besanez. — Chim physiol., I., p. 312.
112. Winterstein et Schultze. — *Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, XI, 121.

Imprimerie des Facultés, A. MICHALON, 26, rue Monsieur-le-Prince, Paris.

TRAITEMENT CHIRURGICAL
DE
L'INVAGINATION INTESTINALE
CHRONIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE
Professeurs	**MM**
Anatomie	POIRIER
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et chimie minérale	A. GAUTIER
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	HUTINEL BRISSAUD
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	CORNIL
Histologie	MATHIAS DUVAL
Opérations et appareils	SEGOND
Pharmacologie et matière médicale	G. POUCHET
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DEJERINE
Pathologie comparée et expérimentale	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE LANDOUZY HAYEM DIEULAFOY
Clinique des maladies des enfants	GRANCHER
Clinique des maladies syphilitiques	GAUCHER
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
Clinique chirurgicale	LE DENTU TERRIER BERGER RECLUS
Clinique ophthalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	PINARD BUDIN
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	ALBERT ROBIN

Agrégés en exercice

MM.	MM	MM	MM
AUVRAY	DESGREZ	LAUNOIS	POTOCKI
BALTHAZARD	DUPRÉ	LEGRY	PROUST
BEZANÇON	DUVAL	LEGUEU	RENON
BRANCA	FAURE	LEPAGE	RICHAUD
BRINDEAU	GOSSET	MACAIGNE	RIEFFEL, chef
BROCA ANDRÉ	GOUGET	MAILLARD	des trav. anat.
CARNOT	GUIART	MARION	TEISSIER
CLAUDE	JEANSELME	MAUCLAIRE	THIROLOIX
CUNEO	LABBÉ	MERY	VAQUEZ
DEMELIN	LANGLOIS	MORESTIN	WALLICH

Chef des travaux anatomiques : M. RIEFFEL, agrégé

Par délibération en date du 9 déc. 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.